

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tandemact 30 mg/2 mg tablety
Tandemact 30 mg/4 mg tablety
Tandemact 45 mg/4 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tandemact 30 mg/2 mg tablety

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 30 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a glimepiridum 2 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje přibližně 125 mg monohydrátu laktózy (viz bod 4.4).

Tandemact 30 mg/4 mg tablety

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 30 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a glimepiridum 4 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje přibližně 177 mg monohydrátu laktózy (viz bod 4.4).

Tandemact 45 mg/4 mg tablety

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 45 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a glimepiridum 4 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje přibližně 214 mg monohydrátu laktózy (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Tandemact 30 mg/2 mg tablety

Bílá až téměř bílá, kulatá konvexní tableta s vyraženým označením „4833 G“ na jedné straně a „30/2“ na straně druhé.

Tandemact 30 mg/4 mg tablety

Bílá až téměř bílá, kulatá konvexní tableta s vyraženým označením „4833 G“ na jedné straně a „30/4“ na straně druhé.

Tandemact 45 mg/4 mg tablety

Bílá až téměř bílá, kulatá plochá tableta s vyraženým označením „4833 G“ na jedné straně a „45/4“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tandemact je indikován jako léčivý přípravek druhé volby k léčbě dospělých pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kteří mají nesnášenlivost vůči metforminu nebo pro něž je metformin kontraindikován a kteří jsou již léčeni kombinací pioglitazonu a glimepiridu.

Po zahájení léčby pioglitazonem by měla být odpověď pacientů na léčbu posouzena po 3-6 měsících (např. snížení HbA_{1c}). Pokud u pacientů není dosaženo adekvátní odpovědi, léčba pioglitazonem by měla být ukončena. Vzhledem k potenciálnímu riziku při dlouhodobé léčbě by mělo být trvání dosaženého přínosu léčby potvrzováno při následných běžných kontrolách (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Tandemact je jedna tableta užitá jednou denně.

Jestliže pacienti udávají hypoglykémii, dávka přípravku Tandemact má být snížena nebo se má zvážit volná kombináční terapie.

Jestliže pacienti užívají pioglitazon v kombinaci s jinou sulfonylureou než glimepiridem, je nutné pacienty stabilizovat kombinací pioglitazonu a glimepiridu před jejich přechodem na Tandemact.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Lékaři mají zahájit léčbu s co nejnižšími dávkami a zvyšovat tyto dávky postupně, zejména pokud je pioglitazon podáván v kombinaci s inzulínem (viz bod 4.4 Retence tekutin a srdeční selhání).

Porucha funkce ledvin

Pacientům s závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min, viz bod 4.3) nesmí být Tandemact podáván.

Porucha funkce jater

Tandemact nesmí být podáván pacientům s poruchou funkce jater (viz bod 4.3 a 4.4).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tandemact u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tablety se užívají perorálně krátce před prvním hlavním jídlem nebo s ním. Tablety se musí polykat a zapít sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Podávání přípravku Tandemact je kontraindikováno u pacientů(ek):

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiné deriváty sulfonylurey nebo sulfonamidy
- se srdečním selháním nebo srdečním selháním v anamnéze (NYHA stupeň I až IV)
- s probíhající nebo prodělanou rakovinou močového měchýře
- s nevyšetřenou makroskopickou hematurií
- s poruchou funkce jater
- s diabetem mellitus 1. typu
- s diabetickým kómatem
- s diabetickou ketoacidózou
- se závažnými poruchami funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min)
- v těhotenství
- během kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neexistují zkušenosti z klinického hodnocení jiných perorálních antihyperglykemických léčivých přípravků přidávaných k léčbě přípravkem Tandemact nebo se souběžně podávaným glimepiridem a pioglitazonem.

Hypoglykemie

Když se jídlo požívá nepravidelně nebo se zcela vynechá, léčba přípravkem Tandemact může vést k hypoglykemii díky sulfonylureové složce. Symptomy lze téměř vždy rychle zvládnout okamžitým podáním sacharidů (cukr). Umělá sladidla nemají žádný účinek.

O jiných derivátech sulfonylurey je známo, že navzdory úvodním úspěšným protipatřením se může hypoglykemie opakovat. Závažná hypoglykemie nebo prolongovaná hypoglykemie kontrolovaná pouze dočasně obvyklými dávkami cukru vyžaduje bezprostřední léčbu a v některých případech i hospitalizaci.

Léčba přípravkem Tandemact vyžaduje pravidelné sledování glykemické kontroly.

Retence tekutin a srdeční selhání

Pioglitazon může způsobit retenci tekutin, která může vést k exacerbaci nebo prohloubení srdečního selhání. Při léčbě pacientů s nejméně jedním rizikovým faktorem pro vznik městnavého srdečního selhání (např. předchozí infarkt myokardu nebo symptomatické onemocnění koronárních artérií nebo u starších pacientů) lékaři mají začít s nejnižší dostupnou dávkou pioglitazonu a dávku postupně zvyšovat. Pacienti, obzvláště pokud mají sníženou srdeční rezervu, mají být sledováni, zda se u nich neobjeví možné symptomy nebo známky srdečního selhání, přírůstek tělesné hmotnosti nebo edémy. U pacientů léčených pioglitazonem v kombinaci s inzulinem nebo u pacientů se selháním srdce v anamnéze byly po uvedení přípravku na trh popsány případy srdečního selhání. Vzhledem k tomu, že oba léky, inzulin a pioglitazon, mohou způsobovat retenci tekutin, může jejich souběžné podávání zvyšovat riziko edémů. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy periferního edému a srdečního selhání u pacientů užívajících souběžně pioglitazon a nesteroidní antiflogistika včetně selektivních inhibitorů COX-2. V případě jakéhokoli zhoršení srdečních funkcí je třeba léčbu přípravkem Tandemact přerušit.

U pacientů mladších 75 let s diabetes mellitus 2. typu a pre-existujícím makrovaskulárním onemocněním byla provedena studie zaměřená na hodnocení kardiovaskulárních výsledků léčby pioglitazonem. Ke stávající anti-diabetické a kardiovaskulární terapii byl až po dobu 3,5 roku přidán pioglitazon nebo placebo. Tato studie ukázala zvýšený počet hlášení srdečního selhání, nicméně tato skutečnost nevedla ke zvýšení mortality ve studii.

Starší pacienti

Pouze s opatrností má být zváženo současné podání pioglitazonu s inzulinem u starších pacientů, protože tato kombinace zvyšuje riziko vážného srdečního selhání.

Před zahájením léčby a v jejím průběhu u starších pacientů mají být vzhledem k rizikům souvisejícím s věkem (zvláště rakovina močového měchýře, zlomeniny a srdeční selhání) pečlivě zváženy přínos a rizika léčby.

Rakovina močového měchýře

Případy karcinomu močového měchýře byly zjištěny v metaanalýze kontrolovaných klinických hodnocení častěji s pioglitazonem (19 případů z 12 506 pacientů, 0,15 %), než v kontrolních skupinách (7 případů z 10 212 pacientů, 0,07 %), HR = 2,64 (95 % CI 1,11-6,31; p = 0,029). Po vyloučení pacientů, u kterých byla expozice studijnímu přípravku kratší než 1 rok v okamžiku diagnózy karcinomu močového měchýře, bylo 7 případů (0,06 %) ve skupině pioglitazonu a 2 případy

(0,02 %) v kontrolní skupině. Epidemiologické studie také naznačily malé zvýšení rizika karcinomu močového měchýře u diabetických pacientů léčených pioglitazonem, přestože ne ve všech studiích bylo zjištěno statisticky významné zvýšené riziko.

Před zahájením léčby pioglitazonem mají být posouzeny rizikové faktory pro vznik rakoviny močového měchýře (rizika včetně věku, kouření v anamnéze, expozice některým profesním nebo chemoterapeutickým látkám, např. cyklofosamid nebo předchozí ozařování v pánevní oblasti). Před zahájením léčby pioglitazonem má být vyšetřena případná makroskopická hematurie.

Pacienti mají být poučeni, že mají okamžitě hlásit svému lékaři makroskopickou hematurii nebo jiné symptomy jako dysurii nebo náhlé nucení na močení, které se objeví během léčby.

Jaterní funkce

Při sledování po uvedení na trh byly u pioglitazonu a glimepiridu vzácně hlášeny zvýšené jaterní enzymy a hepatocelulární dysfunkce (viz bod 4.8). Ačkoli byly ve velmi vzácných případech hlášeny smrtelné následky, nebyla zjištěna příčinná souvislost.

Proto se u pacientů léčených přípravkem Tandemact doporučuje pravidelná kontrola jaterních enzymů. Kontrola jaterních transamináz má být provedena u všech pacientů před zahájením léčby přípravkem Tandemact. Léčbu přípravkem Tandemact není možno zahájit u pacientů se zvýšenou hladinou jaterních transamináz (ALT > 2,5násobek horní hranice normy) nebo s jinými příznaky onemocnění jater.

Po zahájení léčby přípravkem Tandemact je doporučena kontrola hladiny jaterních enzymů v pravidelných intervalech dle posouzení klinického stavu. Dojde-li během léčby přípravkem Tandemact ke zvýšení hodnot ALT na trojnásobek horní hranice normálních hodnot, je třeba jaterní testy co nejdříve zopakovat. Pokud je i nadále hodnota ALT trojnásobně vyšší oproti normě, musí být léčba přípravkem Tandemact přerušena. Pokud se u kteréhokoli pacienta objeví příznaky onemocnění jater, jako jsou např. nevysvětlitelná nauzea, zvracení, bolesti břicha, únava, nechutenství a/nebo tmavá moč, musí být jaterní testy rovněž vyšetřeny. Rozhodnutí, zda pokračovat v léčbě přípravkem Tandemact má být podloženo klinickým zhodnocením stavu pacienta a výsledky laboratorních testů. Objeví-li se žloutenka, musí být léčba léčivým přípravkem přerušena.

Zvýšení tělesné hmotnosti

V klinických studiích s pioglitazonem a monoterapií sulfonylureou nebo s jejich kombinací bylo prokázáno zvýšení tělesné hmotnosti související s dávkou, které může být způsobeno hromaděním tuků a v některých případech i spojováno s retencí tekutin. V některých případech může být zvýšení tělesné hmotnosti symptomem srdečního selhání, a proto má být hmotnost pečlivě kontrolována. Součástí léčby diabetu je dietní kontrola. Pacienty je třeba upozornit na přísné dodržování diety s kontrolovaným příjmem kalorií.

Hematologie

Při léčbě glimepiridem byly pozorovány vzácně změny v hematologii (viz bod 4.8). Léčba přípravkem Tandemact proto vyžaduje pravidelné hematologické sledování (zvláště leukocytů a destiček).

V průběhu léčby pioglitazonem došlo k mírnému snížení střední hodnoty hemoglobinu (relativní snížení o 4 %) a hematokritu (relativní snížení o 4,1 %), což odpovídá hemodiluci. Podobné změny byly pozorovány u metforminu (relativní snížení hemoglobinu o 3-4 % a hematokritu o 3,6-4,1 % a v menším rozsahu u sulfonylurey a inzulínu (relativní snížení hemoglobinu o 1-2 % a hematokritu o 1-3,2 %) u léčených pacientů v komparativních kontrolovaných studiích s pioglitazonem.

Léčba pacientů s deficiencí G6PD přípravky na bázi sulfonylurey může vést k hemolytické anémii. Protože glimepirid patří do chemické třídy léčivých přípravků na bázi sulfonylurey, je nutné u pacientů s deficiencí G6PD postupovat opatrně a zvážit alternativní léčbu bez sulfonylurey.

Oční poruchy

Při podávání thiazolidindionů, včetně pioglitazonu, byly v postmarketingovém období hlášeny případy nově vzniklého diabetického makulárního edému nebo zhoršení již existujícího edému se sníženou zrakovou ostrostí. U řady pacientů se zároveň vyskytl periferní edém. Není jasné, zda existuje přímá spojitost mezi pioglitazonem a makulárním edémem, ale lékaři předepisující tento přípravek by si měli být vědomi nebezpečí výskytu makulárního edému u pacientů, kteří si stěžují na sníženou zrakovou ostrost; v případě potřeby nutno konzultovat s oftalmologem.

Syndrom polycystických ovárií

V důsledku zvýšeného účinku inzulínu může léčba pioglitazonem u pacientek se syndromem polycystických ovárií vést k znovuzahájení ovulace. U těchto pacientek může vzniknout riziko otěhotnění. Pacientky si mají být vědomy tohoto rizika, a pokud chtějí otěhotnět nebo pokud otěhotní, měla by být léčba přerušena (viz bod 4.6).

Ostatní

Zvýšený výskyt zlomenin u žen byl pozorován v souhrnné analýze hlášení zlomenin jako nežádoucích účinků z randomizovaných, kontrolovaných dvojité zaslepených klinických studií (viz bod 4.8).

Vypočítaná incidence zlomenin byla 1,9 fraktur na 100 pacientoroků u žen léčených pioglitazonem oproti 1,1 fraktur na 100 pacientoroků u žen léčených komparátorem. Pozorované navýšení rizika zlomenin u žen léčených pioglitazonem v tomto souboru je tedy 0,8 fraktur na 100 pacientoroků.

Některé epidemiologické studie naznačily podobně zvýšené riziko fraktur u mužů i žen.

Riziko zlomenin má být vzato do úvahy při dlouhodobé léčbě pacientů pioglitazonem (viz bod 4.8).

Pioglitazon má být používán se zvýšenou opatrností v případě současného podávání inhibitorů (např. gemfibrozil) nebo induktorů (např. rifampicin) cytochromu P450 2C8. Je zapotřebí důkladná kontrola glykemie. Má být také zvážena úprava dávky v doporučeném rozmezí nebo změna antidiabetické léčby (viz bod 4.5).

Tablety obsahují monohydrát laktózy, a proto by neměly být předepisovány pacientům se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě jednotce dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné formální interakční studie pro Tandemact nebyly prováděny, avšak současné podávání léčivých látek u pacientů v klinickém použití nevedlo k žádným neočekávaným interakcím. Následující sdělení vycházejí z informací dostupných pro jednotlivé léčivé látky (pioglitazon a glimepirid).

Pioglitazon

Současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor cytochromu P450 2C8) má za následek trojnásobné zvýšení AUC pioglitazonu. Může být zapotřebí snížit dávku pioglitazonu, pokud je podáván současně s gemfibrozilem. Je zapotřebí důkladná kontrola glykemie (viz bod 4.4). Současné podávání pioglitazonu s rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) má za následek snížení AUC pioglitazonu o 54 %. Pokud je pioglitazon podáván společně s rifampicinem, může být zapotřebí zvýšení dávky pioglitazonu. Je zapotřebí důkladná kontrola glykemie (viz bod 4.4).

Ve studiích interakcí se ukázalo, že pioglitazon neovlivňuje významně farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenpropionu a metforminu. Zdá se, že společné podávání pioglitazonu s deriváty sulfonylurey neovlivňuje farmakokinetiku sulfonylurey. Ve studiích u lidí nebyla zjištěna indukce hlavních indukovatelných podtypů cytochromu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4. V *in vitro* studiích nebyla zjištěna inhibice žádného podtypu cytochromu P450. Nepředpokládají se žádné interakce s látkami, které jsou těmito enzymy metabolizovány, jako je např. perorální antikoncepce, cyklosporin, blokátory vápníkového kanálu a inhibitory HMGCoA reduktázy.

Glimepirid

Jestliže je glimepirid souběžně užíván s určitými dalšími léčivými, může dojít jak k nežádoucímu zvýšení, tak snížení hypoglykemického působení glimepiridu. Z tohoto důvodu je třeba užívat ostatní léčivé přípravky s přípravkem Tandemact pouze s vědomím lékaře (nebo na lékařský předpis).

Na základě zkušeností s glimepiridem a dalšími deriváty sulfonylurey se musíme zmínit o následujících interakcích:

Potenciace hypoglykemického účinku, a tedy v některých případech výskyt hypoglykemie se může objevit při souběžném podávání některé z následujících léčivých látek s glimepiridem, například:

fenylbutazon, azapropazon a oxafenbutazon
inzulin a perorální antidiabetika
metformin
salicyláty a kyselina paraaminosalicylová
anabolické steroidy a mužské pohlavní hormony
chloramfenikol
klarithromycin
kumarinová antikoagulanca
disopyramid
fenfluramin
fibráty
inhibitory enzymu angiotensin–konvertázy (ACE)
fluoxetin
alopurinol
sympatolytika
cyklo-, tro- a izofosfamidy
sulfinpyrazon
určité dlouhodobě působící sulfonamidy
tetracykliny
inhibitory MAO
chinolonová antibiotika
probenecid
mikonazol
pentoxifylin (ve vysokých parenterálních dávkách)
tritoqualin
flukonazol

Zeslabení hypoglykemického účinku, a tím zvýšené hladiny glukózy v krvi se mohou objevit při souběžném podávání některé z následujících léčivých látek s glimepiridem, například:

estrogeny a progestageny,
saluretika, thiazidová diuretika,
přípravky stimulující činnost štítné žlázy, glukokortikoidy,
fenothiazinové deriváty, chlorpromazin,
adrenalin a sympatomimetika,
kyselina nikotinová (vysoké dávky) a deriváty kyseliny nikotinové,
laxativa (dlouhodobé podávání),
fentyoin, diazoxid,
glukagon, barbituráty a rifampicin,

acetozolamid

Antagonisté H₂ receptorů, betablokátory, klonidin a reserpin mohou vést buď k zesílení, nebo oslabení hypoglykemického účinku.

Vlivem sympatolytik, jako jsou např. betablokátory, klonidin, guanethidin a reserpin, mohou být známky adrenergických kontraregulačních mechanismů hypoglykemie sníženy či mohou chybět.

Alkohol může potencovat nebo oslabovat hypoglykemický účinek glimepiridu nepředvídatelným způsobem.

Glimepirid může účinky kumarinových derivátů zesilovat či oslabovat.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Tandemact se nedoporučuje u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. Chce-li pacientka otěhotnět, má být léčba přípravkem Tandemact přerušena.

Těhotenství

Riziko související s pioglitazonem

Adekvátní údaje o podávání pioglitazonu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie s pioglitazonem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Riziko související s glimepiridem

Dostatečné údaje o použití glimepiridinu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu, která s největší pravděpodobností souvisí s farmakologickým účinkem (hypoglykemií) glimepiridu.

Užívání přípravku Tandemact během těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3). Dojde-li k otěhotnění, musí být léčba přípravkem Tandemact přerušena.

Kojení

Deriváty sulfonylurey jako glimepirid přechází do mateřského mléka. Bylo zjištěno, že se pioglitazon vylučuje do mléka kojících potkanů. Není známo, zda se pioglitazon vylučuje do lidského mateřského mléka.

Tandemact je kontraindikován během kojení (viz bod 4.3).

Fertilita

Při testech fertility na zvířatech, kterým byl podáván pioglitazon, nebyl pozorován žádný účinek na páření, oplodnění nebo index plodnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tandemact má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Schopnost pacienta se soustředit a reagovat může být poškozena v důsledku hypoglykemie či hyperglykemie z glimepiridu, například kvůli poruše zraku. To může představovat nebezpečí v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. řízení motorového vozidla nebo používání strojů).

Pacienty je třeba upozornit na to, aby přijali potřebná opatření, která zabrání vzniku hypoglykemie během řízení. Je to zvláště důležité u těch pacientů, kteří mají snížené povědomí o varovných projevech hypoglykemie, případně si jich nejsou vůbec vědomi, nebo u nich dochází k častému

výskytu hypoglykemie. Je třeba posoudit, zda-li je za těchto okolností vhodné řízení či používání strojů.

Pacienti, u kterých dochází k poruchám vidění, mají být při řízení nebo používání strojů zvláště opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Byly provedeny klinické studie současného podávání pioglitazonu a glimepiridu (viz bod 5.1). V důsledku sulfonylureové složky přípravku Tandemact nastávají hypoglykemické reakce většinou okamžitě. Příznaky lze téměř vždy ihned tlumit okamžitým užitím uhlohydrátů (cukru). Jedná se o závažnou reakci, která může nastat méně často ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) (viz bod 4.4). Vzácně ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) může dojít ke středně těžké až těžké trombocytopenii, leukopéii, erytrocytopenii, granulocytopenii, agranulocytóze, hemolytické anémii a pancytopenii (viz bod 4.4). Často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) může docházet k dalším reakcím, jako jsou zlomeniny kostí, nárůst hmotnosti a edém (viz bod 4.4).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Následuje výčet nežádoucích účinků, které se vyskytly v dvojité zaslepených studiích a po uvedení na trh a které jsou řazeny podle klasifikace MedDRA podle třídy orgánových systémů a absolutní frekvence. Frekvence výskytu je definována jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesajícího výskytu a pak podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky	Frekvence nežádoucích účinků		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Infekce a infestace			
infekce horních cest dýchacích	časté		časté
sinusitida	méně časté		méně časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			
rakovina močového měchýře	méně časté		méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému			
hematologické změny ¹		vzácné	vzácné
Poruchy imunitního systému			
alergický šok ²		velmi vzácné	velmi vzácné
alergická vaskulitida ²		velmi vzácné	velmi vzácné
hypersenzitivita a alergické reakce ³	není známo		není známo
Poruchy metabolismu a výživy			
hypoglykemie			méně časté
zvýšená chuť k jídlu			méně časté
Poruchy nervového systému			
závrat [†]			časté
hypoestezie	časté		časté
bolest hlavy			méně časté
nespavost	méně časté		méně časté
Poruchy oka			
poruchy vidění ⁴	časté		méně časté
makulární edém	není známo		není známo
Poruchy ucha a labyrintu			
vertigo			méně časté

Nežádoucí účinky	Frekvence nežádoucích účinků		
	Pioglitazon	Glimepirid	Tandemact
Gastrointestinální poruchy ⁵			
flatulence			časté
zvracení		velmi vzácné	velmi vzácné
průjem		velmi vzácné	velmi vzácné
nauzea		velmi vzácné	velmi vzácné
bolesti břicha		velmi vzácné	velmi vzácné
tlak v břiše		velmi vzácné	velmi vzácné
pocit plnosti v žaludku		velmi vzácné	velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest ⁶			
hepatitida		velmi vzácné	velmi vzácné
porucha funkce jater (s cholestázou a žloutenkou)		velmi vzácné	velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
pocení			méně časté
přecitlivělost na světlo		velmi vzácné	velmi vzácné
urtikarie ²		není známo	není známo
svědění ²		není známo	není známo
vyrážka ²		není známo	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
zlomenina kostí ⁷	časté		časté
Poruchy ledvin a močových cest			
glykosurie			méně časté
proteinurie			méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
edém ⁸			časté
únava			méně časté
Vyšetření			
zvýšení hmotnosti ⁹	časté	časté	časté
zvýšení laktátdehydrogenázy			méně časté
pokles koncentrací sodíku v séru		velmi vzácné	velmi vzácné
zvýšení alaninaminotransferázy ¹⁰	není známo		není známo

Popis vybraných nežádoucích účinků

¹ Může se projevit středně těžká až těžká trombocytopenie, leukopenie, erytrocytopenie, granulocytopenie, agranulocytóza, hemolytická anémie a pancytopenie. Ty jsou všeobecně reverzibilní po přerušení léčby.

² Ve velmi vzácných případech se mohou mírné hypersenzitivní reakce rozvinout do těžkých reakcí s dušností, poklesem krevního tlaku a někdy i šokem. Mohou se objevit hypersenzitivní kožní reakce, jako jsou svědění, vyrážka a kopřivka. Je možná zkřížená alergenicitá na deriváty sulfonylurey, sulfonamidy nebo příbuzné látky.

³ Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených pioglitazonem hlášeny hypersenzitivní reakce. Tyto reakce zahrnovaly anafylaxi, angioedém a kopřivku.

⁴ Poruchy vidění byly udávány hlavně na počátku léčby a souvisí se změnami krevní glukózy, které způsobují dočasné změny zakřivení a indexu lomu čoček, jak to lze pozorovat i u jiných hypoglykemických léčivých přípravků.

⁵ Gastrointestinální potíže jsou velmi vzácné a zřídka vedou k přerušení léčby.

⁶ Může dojít ke zvýšení hladin jaterních enzymů. Ve velmi vzácných případech se může rozvinout porucha funkce jater (např. s cholestázou a žloutenkou) stejně jako hepatitida, která může vést až k selhání jater.

⁷ Byla provedena souhrnná analýza zlomenin hlášených jako nežádoucí účinek v randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích kontrolovaných komparátorem, které zahrnovaly přes 8100 pacientů léčených pioglitazonem a 7400 pacientů léčených komparátorem po dobu až 3,5 roku. Byl pozorován zvýšený výskyt zlomenin u žen užívajících pioglitazon (2,6 %) ve srovnání s komparátorem (1,7 %). Zvýšení četnosti výskytu zlomenin nebylo pozorováno u mužů léčených pioglitazonem (1,3 %) oproti komparátoru (1,5 %). V 3,5 leté studii PROactive došlo ke zlomeninám u 44 z 870 (5,1 %, 1,0 zlomenina na 100 pacientoroků) pacientek léčených pioglitazonem ve srovnání se zlomeninami u 23 z 905 (2,5 %; 0,5 zlomeniny na 100 pacientoroků) pacientek léčených komparátorem. Pozorovaný rozdíl rizika zlomenin vyplývající z této studie je proto u žen užívajících pioglitazon 0,5 zlomeniny na 100 pacientoroků. U mužů léčených pioglitazonem (1,7 %) nebylo pozorováno zvýšení rizika zlomenin oproti komparátoru (2,1 %). Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny zlomeniny kostí jak u mužů, tak u žen (viz bod 4.4).

⁸ Edém byl hlášen u 6-9 % pacientů léčených pioglitazonem během jednoho roku v kontrolovaných klinických studiích. Míra výskytu edému u srovnávacích skupin (sulfonylurea, metformin) byla 2-5 %. Hlášený edém byl obvykle mírný až středně těžký a zpravidla nevyžadoval přerušení léčby.

⁹ V kontrolovaných studiích s aktivním komparátorem došlo k průměrnému zvýšení hmotnosti u pioglitazonu podávanému jako monoterapie o 2-3 kg za jeden rok. To je podobné situaci, která byla zaznamenána ve skupině se sulfonylureou jako aktivním komparátorem. V kombinovaných studiích vyvolával pioglitazon podávaný společně se sulfonylureou průměrné zvýšení hmotnosti za jeden rok o 2,8 kg.

¹⁰ V klinických studiích s pioglitazonem se výskyt zvýšení ALT o více než trojnásobek horního limitu normálu rovnal placebu, ale bylo to méně, než bylo pozorováno ve srovnávacích skupinách s metforminem nebo sulfonylureou. Průměrné hladiny jaterních enzymů při léčbě pioglitazonem poklesly.

V kontrolovaných klinických studiích byl výskyt srdečního selhání stejný u pioglitazonu jako ve skupinách léčených metforminem, sulfonylureou či při podávání placeba, ale byl vyšší při kombinovaném podávání s inzulínem. Ve studii u pacientů s preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním byl výskyt závažného srdečního selhání po přidání pioglitazonu ke stávající terapii zahrnující inzulín vyšší o 1,6 % oproti placebu, přidanému ke stávající terapii. Nicméně tato skutečnost nevedla ke zvýšení mortality ve studii. V této studii bylo u pacientů, kteří dostávali pioglitazon a inzulín, pozorováno vyšší procento pacientů se srdečním selháním ve věku ≥ 65 let ve srovnání s pacienty pod 65 let věku (9,7 % ve srovnání s 4,0 %). U pacientů na inzulínu bez pioglitazonu byla incidence srdečního selhání 8,2 % ve věku ≥ 65 let ve srovnání s 4,0 % u pacientů pod 65 let. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno srdeční selhání při podávání pioglitazonu a častěji však v případech podávání v kombinaci s inzulínem nebo u pacientů se srdečním selháním v anamnéze (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V klinických studiích pacienti užívali pioglitazon v dávkách vyšších, než je doporučená maximální dávka 45 mg/den. Maximální uváděná dávka byla 120 mg/den po čtyři dny a poté 180 mg/den po sedm dní bez jakýchkoli příznaků.

Po požití nadměrné dávky glimepiridu může dojít k hypoglykemii trvající od 12 do 72 hodin, která může znovu propuknout po počátečním zotavení. Symptomy se mohou objevit až za 24 hodin po požití. Obecně se doporučuje observace v nemocnici. Může se objevit nauzea, zvracení, a epigastrická bolest. Hypoglykemie může být obecně doprovázena neurologickými symptomy, jako jsou neklid, třes, poruchy vidění, problémy s koordinací pohybů, ospalost, kóma a křeče.

Léčba předávkování přípravkem Tandemact primárně spočívá v zabránění absorpce glimepiridu vyvoláním zvracení a následným pitím vody nebo limonády s medicínálním uhlím (absorbent) a síranem sodným (laxativum). Jestliže došlo k požití velkého množství, je indikován výplach žaludku s následným podáním medicínálního uhlí a síranu sodného. V případě (závažného) předávkování, je indikována hospitalizace na jednotce intenzivní péče. Začněte podávat glukózu co nejdříve, bude-li to nutné, jako intravenózní injekční bolus 50 ml 50 % roztoku následovaný infúzí 10 % roztoku za přísného sledování krevní glukózy. Další léčba by měla být symptomatická.

Dávka glukózy se musí pečlivě kontrolovat zejména při léčbě hypoglykemie vyvolané náhodným požitím přípravku Tandemact u kojenců a mladších dětí, aby se zabránilo možnému vyvolání nebezpečné hyperglykemie. Krevní glukóza se musí pečlivě sledovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léky užívané při diabetu, kombinace perorálních antidiabetik; ATC kód: A10BD06.

Tandemact obsahuje dvě antidiabetické léčivé látky s doplňujícím se mechanismem účinku užívané ke zlepšení kompenzace diabetu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu: pioglitazon, patřící do skupiny thiazolidindionů, a glimepirid, zástupce skupiny sulfonylurey. Thiazolidindiony působí zejména snížením inzulínové rezistence a sulfonylureáty primárně indukci uvolňování inzulínu z beta-buněk pankreatu.

Pioglitazon

Účinky pioglitazonu jsou pravděpodobně zprostředkovány snížením inzulínové rezistence. Zdá se, že pioglitazon účinkuje prostřednictvím aktivace specifických jaderných receptorů (gamma receptor aktivovaný proliferátorem peroxizomu), která vede ke zvýšení citlivosti na inzulín v buňkách jater, tukové tkáni a kosterního svalstva u zvířat. Zjistilo se, že léčba pioglitazonem snižuje tvorbu glukózy v játrech a zvyšuje periferní eliminaci glukózy v případě inzulínové rezistence.

U pacientů s diabetes mellitus 2. typu se vlivem léčby pioglitazonem zlepšily hodnoty glykemie nalačno i po jídle. Zlepšení kontroly glykemie je spojeno se sníženou koncentrací inzulínu nalačno i po jídle. Za účelem stanovení doby, po které dochází k selhání léčby (definované jako přítomnost $HbA_{1c} \geq 8,0\%$ po prvních šesti měsících léčby), bylo prodlouženo trvání klinické studie srovnávající monoterapii pioglitazonem vs. gliklazidem. Ve srovnání s pioglitazonem Kaplan-Meierova analýza prokázala kratší dobu do selhání léčby u pacientů léčených gliklazidem. Po dvou letech byla kontrola glykemie (definovaná jako $HbA_{1c} < 8,0\%$) udržena u 69 % pacientů léčených pioglitazonem ve srovnání s 50 % pacientů léčených gliklazidem. Ve dvouleté studii srovnávající kombinované podávání metforminu společně s pioglitazonem nebo gliklazidem, byla kontrola glykémie, měřená jako průměrná změna HbA_{1c} od počáteční hodnoty, v prvním roce léčby podobná v obou skupinách. Ve druhém roce bylo zhoršení HbA_{1c} menší u pioglitazonu ve srovnání s gliklazidem.

V placebem kontrolované studii byli pacienti, u kterých přes tříměsíční optimalizační léčbu inzulínem nebylo dosaženo úpravy glykemie, randomizováni po dobu 12 měsíců do skupiny s podáváním pioglitazonu nebo placeba. U pacientů ve skupině s pioglitazonem došlo k redukci HbA_{1c} o 0,45 % ve

srovnání s pacienty léčenými pouze inzulinem a ve skupině léčené pioglitazonem byla dávka inzulinu snížena.

Analýza HOMA (homeostasis model assessment) uvádí zlepšení funkce beta-buněk stejně jako zvýšení citlivosti na inzulin při podávání pioglitazonu. Dvouleté klinické studie ukázaly přetrvání tohoto účinku.

V jednoletých klinických studiích pioglitazon konzistentně statisticky významně snižoval poměr albumin/kreatinin ve srovnání s počátečním stavem.

Účinek pioglitazonu (45 mg v monoterapii versus placebo) byl studován v malé 18týdenní studii u diabetiků 2. typu. Podávání pioglitazonu vedlo k signifikantnímu zvýšení tělesné hmotnosti. Množství viscerálního tuku bylo významně nižší, zatímco objem extraabdominálního tuku vzrostl. Změny distribuce tělesného tuku při podávání pioglitazonu provázelo zlepšení citlivosti na inzulin. Ve většině klinických studií bylo v porovnání s placebem pozorováno snížení celkové plazmatické hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin a zvýšení hladiny HDL cholesterolu a malé, ale klinicky nevýznamné zvýšení hladiny LDL cholesterolu. Při srovnání s placebem, metforminem nebo gliklazidem v klinických studiích trvajících až dva roky pioglitazon redukoval celkové plazmatické hladiny triglyceridů a volných mastných kyselin a zvyšoval hladinu HDL cholesterolu. Ve srovnání s placebem pioglitazon nezvýšil statisticky významně hladinu LDL cholesterolu, zatímco u metforminu a gliklazidu bylo pozorováno její snížení. Ve 20týdenní studii pioglitazon redukoval jak hladinu triglyceridů nalačno, tak zlepšil postprandiální hypertriglyceridemii svým účinkem na absorbované triglyceridy i na triglyceridy syntetizované v játrech. Tyto účinky byly nezávislé na účinku pioglitazonu na glykemii a byly statisticky významně odlišné od účinků glibenklamidu.

V klinické studii PROactive, placebem kontrolované studii zaměřené na hodnocení kardiovaskulárních výsledků léčby, bylo 5238 pacientů s diabetes mellitus 2. typu a preexistujícím významným makrovaskulárním onemocněním randomizováno k přidání pioglitazonu nebo placebo ke stávající antidiabetické a kardiovaskulární terapii po dobu až 3,5 roku. Průměrný věk studijního souboru byl 62 let, průměrné trvání diabetu 9,5 let. Přibližně jedna třetina pacientů byla léčena inzulinem v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonyleureou. Kritériem pro zařazení pacientů do studie byl alespoň jeden z následujících nálezu v anamnéze: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, perkutánní srdeční intervence nebo bypass koronární artérie, akutní koronární syndrom, ischemická choroba srdeční nebo obstruktivní onemocnění periferních artérií. Téměř polovina pacientů měla v anamnéze infarkt myokardu a přibližně 20 % pacientů cévní mozkovou příhodu. U přibližně poloviny studijního souboru byla přítomna nejméně dvě vstupní kritéria kardiovaskulárních příhod. Téměř všechny subjekty (95 %) užívaly kardiovaskulární léčivé přípravky (betablokátory, ACE inhibitory, antagonisty angiotensinu II, blokátory kalciových kanálů, nitráty, diuretika, kyselinu acetylsalicylovou, statiny, fibráty).

Ačkoli studie nebyla úspěšná s ohledem na primární cílový parametr, který zahrnoval mortalitu z jakéhokoli důvodu, nefatální infarkt myokardu, mozkovou mrtvici, akutní koronární syndrom, amputaci části dolní končetiny většího rozsahu, koronární revaskularizaci a revaskularizaci dolních končetin, výsledky naznačují, že není nutné se obávat, že by používání pioglitazonu způsobovalo dlouhodobé kardiovaskulární problémy. Nicméně došlo ke zvýšení incidence edémů, nárůstu tělesné hmotnosti a srdečního selhání. Nebylo pozorováno zvýšení mortality z důvodu srdečního selhávání.

Glimepirid

Glimepirid působí hlavně stimulací uvolňování inzulinu z beta-buněk pankreatu. Jako u dalších derivátů sulfonyleurey je tento účinek dán zvýšenou odpovědí beta-buněk pankreatu na fyziologickou stimulaci glukózou. Zdá se, že kromě toho glimepirid prokázal přítomnost extrapancreatických účinků, které se postulují pro další deriváty sulfonyleurey.

Uvolňování inzulinu

Deriváty sulfonyleurey ovlivňují sekreci inzulinu uzavřením ATP senzitivních kaliových kanálů v membráně beta-buněk. Uzavřením kaliového kanálu se indukuje depolarizace beta-buněk a

výsledkem je - otevřením kalciových kanálů - zvýšený přívod kalcia do buňky. To vede k uvolnění inzulínu exocytózou. Glimepirid se váže vysokou výměnnou rychlostí na protein membrány beta-buněk, který je spojen s ATP-senzitivním kaliovým kanálem, který se však odlišuje od obvyklého vazebného místa sulfonylurey.

Extrapankreatická aktivita

Extrapankreatickými účinky jsou například zvýšení citlivosti periferní tkáně na inzulín a snížení vychytávání inzulínu játry.

Vychytávání glukózy z krve do periferního svalstva a tukových tkání probíhá prostřednictvím zvláštních transportních proteinů umístěných v buněčné membráně. Transport glukózy v těchto tkáních je faktorem omezujícím rychlost ve využití glukózy. Glimepirid velmi prudce zvyšuje počet aktivních molekul pro transport glukózy v plazmatických membránách svalů a tukových buňkách, což vede ke stimulaci vychytávání glukózy.

Glimepirid zvyšuje aktivitu glykosyl-fosfatidyl-inositol specifické fosfolipázy C, která může být v korelaci s indukovanou lipogenezí a glykogenezí v izolovaných tukových a svalových buňkách. Glimepirid inhibuje produkci glukózy v játrech zvýšením mezibuněčné koncentrace fruktózy-2,6-bifosfátu, který následně inhibuje glukoneogenezi.

Obecné

U zdravých osob je minimální účinná perorální dávka přibližně 0,6 mg. Účinek glimepiridu závisí na dávce a je reprodukovatelný. Fyziologická odpověď na akutní fyzickou zátěž, tj. snížení sekrece inzulínu, je přítomna i při léčbě glimepiridem.

Bez ohledu na to, zda byl glimepirid podán 30 minut před jídlem nebo bezprostředně před jídlem, není signifikantní rozdíl v účinku. U diabetických pacientů lze dosáhnout dobré metabolické kontroly po dobu 24 hodin jednou denní dávkou.

Ačkoli hydroxyl-metabolit glimepiridu vyvolává malé, ale signifikantní snížení glykemie u zdravých jedinců, toto je pouze malým podílem na celkovém účinku léčiva.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tandemact u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci diabetes mellitus 2. typu. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Tandemact

Studie se zdravými dobrovolníky ukázaly, že Tandemact je bioekvivalentní podávání pioglitazonu a glimepiridu ve formě samostatných tablet.

Následující sdělení popisují farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Tandemact.

Pioglitazon

Absorpce

Pioglitazon se po perorálním podání rychle vstřebává, maximální plazmatické koncentrace nezměněného pioglitazonu je obvykle dosaženo 2 hodiny po podání. V rozmezí dávky 2-60 mg bylo zjištěno lineární zvyšování plazmatické koncentrace. Rovnovážný stav je dosažen po 4-7 dnech podávání léku. Opakované podávání nevede ke kumulaci látky ani jejích metabolitů. Příjem potravy neovlivňuje vstřebávání. Absolutní biologická dostupnost pioglitazonu je vyšší než 80 %.

Distribuce v organismu

Odhadovaný distribuční objem pioglitazonu u člověka je 0,25 l/kg.

Pioglitazon a všechny jeho aktivní metabolity se výrazně vážou na plazmatické bílkoviny (> 99 %).

Biotransformace

Pioglitazon je významně metabolizován v játrech prostřednictvím hydroxylace alifatických methylenových skupin. K tomu dochází převážně na cytochromu P450 2C8, i když se těchto procesů mohou menší měrou zúčastňovat i jiné izoformy. Tři ze šesti identifikovaných metabolitů jsou aktivní (M-II, M-III a M-IV). Vezmeme-li do úvahy aktivitu, koncentrace a vazbu na plazmatické bílkoviny, pioglitazon a metabolit M-III mají stejnou účinnost. Metabolit M-IV je asi 3x účinnější než pioglitazon, zatímco relativní účinek M-II je minimální.

V *in vitro* studiích nebylo zjištěno, že by pioglitazon inhiboval některý podtyp cytochromu P450. U člověka nebyla dokázána indukce hlavních indukovatelných izoenzymů cytochromu P450, 1A, 2C8/9 a 3A4.

V interakčních studiích se ukázalo, že pioglitazon nemá významný vliv na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku digoxinu, warfarinu, fenprokumonu a metforminu. Současné podávání pioglitazonu s gemfibrozilem (inhibitor cytochromu P450 2C8) nebo rifampicinem (induktor cytochromu P450 2C8) má za následek zvýšení, resp. snížení plazmatické koncentrace pioglitazonu (viz bod 4.5).

Eliminace z organismu

Po perorálním podání radioaktivně značeného pioglitazonu u člověka bylo větší množství zachyceno ve stolici (55 %) a menší množství v moči (45 %). U zvířat je možno stanovit v moči a stolici pouze malé množství nezměněného pioglitazonu. U člověka je průměrná hodnota poločasu eliminace nezměněného pioglitazonu 5-6 hodin, jeho aktivních metabolitů 16-23 hodin.

Linearita/nelinearita

Jednodávkové studie ukazují linearitu farmakokinetiky v rozsahu terapeutické dávky.

Starší pacienti

U osob ve věku 65 let a více je farmakokinetika pioglitazonu v rovnovážném stavu podobná farmakokinetice u mladších osob.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin mají nižší plazmatické hladiny pioglitazonu a jeho metabolitů než osoby s normální funkcí ledvin, i když hodnota clearance výchozí nemetabolizované látky po orálním podání je podobná u obou skupin. Z tohoto důvodu se nemění ani koncentrace volného (nevázaného) pioglitazonu.

Pacienti s poruchou funkce jater

Celková plazmatická koncentrace pioglitazonu se mění pouze při zvětšení distribučního objemu. Z tohoto důvodu je vlastní clearance snížena zároveň s vyšším podílem volné frakce pioglitazonu.

Glimepirid

Absorpce

Biologická dostupnost glimepiridu je po perorálním podání úplná. Příjem potravy nemá na absorpci významný vliv, pouze je mírně snížena rychlost absorpce. Maximální sérové koncentrace (C_{max}) je dosaženo přibližně 2,5 hodiny po perorálním podání (průměr 0,3 $\mu\text{g/ml}$ po opakovaném podání 4 mg glimepiridu denně).

Distribuce v organismu

Glimepirid má velmi malý distribuční objem (přibližně 8,8 litrů), který se zhruba rovná distribučnímu prostoru albuminu, vysokou proteinovou vazbu (> 99 %) a nízkou clearance (přibližně 48 ml/min).

U zvířat se glimepirid vylučuje do mléka. Glimepirid prochází do placenty. Průchod hematoencefalickou bariérou je nízký.

Biotransformace a eliminace

Průměrný dominantní sérový poločas, který je významný pro sérové koncentrace za podmínek opakovaných dávek, je přibližně 5 až 8 hodin. Po vysokých dávkách byly zaznamenány mírně prodloužené poločasy.

Po jednorázovém podání radioaktivně značeného glimepiridu bylo 58 % radioaktivity detekováno v moči a 35 % ve stolici. V moči byla detekována nezměněná látka. Dva metabolity - s největší pravděpodobností vzniklé při metabolizaci v játrech (hlavním enzymem je CYP2C9) - byly identifikovány jak v moči, tak ve stolici: hydroxy derivát a karboxy derivát. Po perorálním podání glimepiridu byl terminální poločas těchto metabolitů 3-6 hodin a 5-6 hodin v příslušných případech.

Srovnání jednorázového a opakovaného podávání jednou denně neprokázalo signifikantní farmakokinetické rozdíly a individuální variabilita byla velmi nízká. K žádné významné kumulaci nedochází.

Farmakokinetika byla podobná u mužů a u žen, u pacientů mladých a starších (nad 65 let). U pacientů s nízkou clearance kreatininu byla pozorována tendence zvýšení clearance glimepiridu a snížení průměrných sérových koncentrací, nejpravděpodobněji vyvolané rychlejší eliminací vzhledem k nižší proteinové vazbě. Renální eliminace obou metabolitů je snížena. Ani u těchto pacientů se celkově nepředpokládá žádné dodatečné riziko kumulace.

Farmakokinetika u pěti nediabetických pacientů po operaci žlučových cest byla stejná jako u zdravých osob.

Linearita/nelinearita

Existuje lineární závislost mezi dávkou a C_{max} i AUC (plocha pod křivkou čas/koncentrace).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S kombinovaným přípravkem Tandemact nebyly prováděny žádné studie na zvířatech. Následující údaje vycházejí ze studií prováděných se samotným pioglitazonem nebo samotným glimepiridem.

Pioglitazon

V toxikologických studiích bylo po opakovaném podávání pioglitazonu myším, potkanům, psům a opicím pravidelně pozorováno zvýšení objemu plazmy spojené s hemodilucí, anémií a reverzibilní excentrickou hypertrofií srdce. Kromě toho bylo zjištěno zmnožení tukové tkáně a zvýšení infiltrace. Tyto nálezy byly pozorovány u všech druhů při plazmatických koncentracích čtyřnásobných a nižších, než jakých je dosahováno při dávkách používaných v klinické praxi. Ve studiích na zvířatech s pioglitazonem bylo zjištěno omezení růstu plodu. To je možno přičíst účinku pioglitazonu na snížení hyperinzulinémie u matky a zvýšení inzulínové rezistence v těhotenství, čímž se snižuje dostupnost metabolických substrátů potřebných pro růst plodu.

V početných *in vitro* a *in vivo* studiích zkoumajících genotoxický potenciál se tato vlastnost u pioglitazonu nepotvrdila. U potkanů dostávajících pioglitazon až po dobu 2 let byl pozorován zvýšený výskyt hyperplazie (samci i samice) a nádorů (samci) epitelu močového měchýře.

Tvorba a výskyt močových kamenů s následným podrážděním a hyperplazií byla stanovena jako mechanický základ pro pozorovanou tumorigenní odpověď potkaních samců. 24měsíční studie těchto mechanických příčin u potkaních samců prokázala, že podávání pioglitazonu vede ke zvýšené incidenci hyperplastických změn v močovém měchýři. Okyselení dietou výskyt nádorů významně snižovalo, avšak neeliminovalo jejich výskyt. Výskyt mikrokryсталů zhoršil

hyperplastickou odpověď, ale nebyl považován za primární příčinu hyperplastických změn. Vliv na lidský organismus, vzhledem k tumorigenní odpovědi u potkaních samců, nelze vyloučit.

U myši obou pohlaví nebyl výskyt nádorů při podávání pioglitazonu zaznamenán. Hyperplazie močového měchýře nebyla zjištěna u psů ani opic, kterým byl podáván pioglitazon po dobu až 12 měsíců.

Na zvířecím modelu familiární adenomatózní polypózy (FAP) vedla léčba dalšími dvěma thiazolidindiony ke zvýšenému výskytu nádorů v tlustém střevě. Význam těchto zjištění není znám.

Glimepirid

Předklinické účinky byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití, nebo byly způsobeny farmakodynamickým účinkem (hypoglykemií) sloučeniny. Tento nález je založen na konvenčních studiích farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity. V druhé studii (zahrnující embryotoxicitu, teratogenitu a vývojovou toxicitu) byly pozorované nežádoucí účinky považovány za sekundární vůči hypoglykemickým účinkům vyvolaným sloučeninou u samic a potomků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Hyprolóza
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry, balení obsahuje 14, 28, 30, 50, 90 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/06/366/005
EU/1/06/366/006
EU/1/06/366/007
EU/1/06/366/008
EU/1/06/366/009
EU/1/06/366/010
EU/1/06/366/011
EU/1/06/366/012
EU/1/06/366/013
EU/1/06/366/014
EU/1/06/366/015
EU/1/06/366/016
EU/1/06/366/017
EU/1/06/366/018
EU/1/06/366/019
EU/1/06/366/020
EU/1/06/366/021
EU/1/06/366/022

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. ledna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 09. září 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
County Wicklow
Irsko

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa 86,
28065 Cerano (NO)
Itálie

Takeda GmbH
Production Site Oranienburg
Lehnitzstrasse 70 – 98
16515 Oranienburg,
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tandemact 30 mg/2 mg tablety

pioglitazonum/glimepiridum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 30 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a glimepiridum 2 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
30 tablet
50 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/366/017 14 tablet
EU/1/06/366/018 28 tablet
EU/1/06/366/019 30 tablet
EU/1/06/366/020 50 tablet
EU/1/06/366/021 90 tablet
EU/1/06/366/022 98 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tandemact 30 mg/2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tandemact 30 mg/4 mg tablety

pioglitazonum/glimepiridum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 30 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a glimepiridum 4 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
30 tablet
50 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/06/366/005 14 tablet
EU/1/06/366/006 28 tablet
EU/1/06/366/007 30 tablet
EU/1/06/366/008 50 tablet
EU/1/06/366/009 90 tablet
EU/1/06/366/010 98 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tandemact 30 mg/4 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tandemact 45 mg/4 mg tablety

pioglitazonum/glimepiridum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje pioglitazonum 45 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a glimepiridum 4 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tablet
28 tablet
30 tablet
50 tablet
90 tablet
98 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/06/366/011 14 tablet
EU/1/06/366/012 28 tablet
EU/1/06/366/013 30 tablet
EU/1/06/366/014 50 tablet
EU/1/06/366/015 90 tablet
EU/1/06/366/016 98 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Tandemact 45 mg/4 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tandemact 30 mg/2 mg tablety

pioglitazonum/glimepiridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

PRO KALENDÁRNÍ BALENÍ:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tandemact 30 mg/4 mg tablety

pioglitazonum/glimepiridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

PRO KALENDÁRNÍ BALENÍ:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tandemact 45 mg/4 mg tablety

pioglitazonum/glimepiridum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

PRO KALENDÁRNÍ BALENÍ:

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tandemact 30 mg/2 mg tablety
Tandemact 30 mg/4 mg tablety
Tandemact 45 mg/4 mg tablety
pioglitazonum/glimepiridum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Tandemact a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tandemact užívat
3. Jak se Tandemact užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Tandemact uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Tandemact a k čemu se používá

Tandemact obsahuje pioglitazon a glimepirid, což jsou antidiabetické látky používané ke kontrole hladiny krevního cukru.

Tandemact se používá u dospělých k léčbě onemocnění diabetes mellitus 2. typu (cukrovka nevyžadující aplikaci inzulínu), když není vhodné použít metformin. Tato cukrovka 2. typu se obvykle objevuje v dospělém věku, když tělo neprodukuje dostatek inzulínu (hormon, který kontroluje hladinu krevního cukru) nebo když neumí účinně využívat vlastní vyprodukovaný inzulín.

Tandemact pomáhá kontrolovat hladinu cukru ve Vaší krvi, pokud máte diabetes 2. typu, zvýšením množství dostupného inzulínu a pomůže Vašemu organismu jej lépe využívat. Po 3 až 6 měsících od začátku léčby Vás lékař zkontroluje, zda má Tandemact správný účinek.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tandemact užívat

Neužívejte Tandemact

- jestliže jste alergický(á) na pioglitazon, glimepirid, jiné deriváty sulfonylurey, sulfonamidy nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte selhání srdce nebo jste jím měl(a) v minulosti
- jestliže máte onemocnění jater
- jestliže máte diabetickou ketoacidózou (komplikace diabetu s rychlým úbytkem hmotnosti, pocitem na zvracení nebo zvracením)
- jestliže máte závažné problémy se svými ledvinami
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) rakovinu močového měchýře
- jestliže máte krev v moči a Váš lékař tento stav ještě nevyšetřil
- jestliže máte inzulín-dependentním diabetem (typ 1)
- jestliže jste v diabetickém kómatu
- jestliže jste těhotná

- jestliže kojíte

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Tandemact se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem (viz také bod 4):

- jestliže máte problém se srdcem. U některých pacientů s dlouhodobým diabetem mellitus 2. typu a srdeční chorobou nebo prodělanou mozkovou mrtvicí, kteří byli léčeni současně pioglitazonem a inzulínem, se rozvinulo selhání srdce. Co nejdříve informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky selhání srdce, jako je neobvyklá dýchavičnost nebo rychlý nárůst hmotnosti nebo lokální otok (edém).
- jestliže se ve Vašem těle zadržuje voda (retence tekutin) nebo máte problémy se selháním srdce, zejména pokud Vám je více než 75 let. Jestliže užíváte protizánětlivé léky, které mohou rovněž způsobit zadržování vody v těle a otoky, informujte o tom svého lékaře.
- jestliže trpíte zvláštním typem diabetické choroby očí označované jako edém makuly (otok zadní části oka), informujte svého lékaře, pokud si všimnete jakékoli změny zraku.
- jestliže máte problémy s játry. Než začnete Tandemact užívat, bude Vám odebrán vzorek krve a zkontrolována funkce jater. Tato kontrola má být pravidelně opakována. Co nejdříve informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky naznačující problémy s játry (pocit na zvracení bez zjevné příčiny, zvracení, bolest žaludku, únava, nechutenství a/nebo tmavá moč) – v takovém případě má být zkontrolována funkce jater.
- jestliže máte cysty na vaječnicích (syndrom polycystických ovárií). Může existovat zvýšená pravděpodobnost, že otěhotníte, protože po užití přípravku Tandemact můžete znovu začít ovulovat. Pokud se Vás to týká, zabraňte možnosti neplánovaného početí použitím vhodné antikoncepce.
- jestliže již užíváte jiné léky k léčbě diabetu.
- jestliže máte problémy s enzymem glukóza-6-fosfodehydrogenáza, který může snižovat množství červených krvinek.

Může u Vás také dojít ke snížení počtu krvinek (anémie). Lékař Vám může pomocí vyšetření krve sledovat množství krvinek a funkci jater.

Hypoglykemie

Po užití přípravku Tandemact se u Vás může hladina krevního cukru snížit pod normální úroveň (hypoglykemie). Jestliže se u Vás projeví příznaky hypoglykemie, jako např. studený pot, únava, bolest hlavy, rychlé bušení srdce, svírání žaludku, podrážděnost, nervozita nebo pocit na zvracení, snězte trochu cukru, aby se Vám hladina cukru v krvi opět zvýšila. Nejste-li si jistý(á), jak tento stav rozpoznat, vyžádejte si další informace od svého lékaře nebo lékárníka. Doporučujeme, abyste měli stále u sebe kostky cukru, bonbóny, sušenky nebo ovocný džus s obsahem cukru.

Zlomeniny kostí

U pacientů, zejména u žen, užívajících pioglitazon byl pozorován vyšší počet zlomenin kostí. Při léčbě Vaší cukrovky to lékař vezme v potaz.

Děti a dospívající

Užívání u dětí a dospívajících mladších 18 let se nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a Tandemact

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Důvodem je to, že některé léky mohou zeslabovat či zesilovat účinek přípravku Tandemact na hladinu cukru ve Vaší krvi.

Následující léky mohou zvýšit účinek přípravku Tandemact na snížení hladiny cukru v krvi. To může vést k riziku vzniku hypoglykemie (nízké hladiny krevního cukru):

- gemfibrozil a fibráty (na snížení vysoké hladiny cholesterolu)
- inzulín, metformin nebo jiné léky k léčbě diabetu mellitu
- fenybutazon, azopropazon, oxyfenbutazon, léky podobné aspirinu (k léčbě bolesti a zánětu)
- dlouhodobě působící sulfonamidy, tetracykliny, chloramfenikol, flukonazol, mikonazol, chinolony, klarithromycin (k léčbě bakteriálních nebo plísňových infekcí)

- anabolické steroidy (podporující růst svalové hmoty) nebo substituční léčba mužským pohlavním hormonem
- fluoxetin, inhibitor monoaminoxidázy (k léčbě deprese)
- inhibitory enzymu angiotensin–konvertázy (ACE), sympatolytika, disopyramid, pentoxifylin, deriváty kumarinu, jako je warfarin (k léčbě srdečních nebo krevních problémů)
- alopurinol, probenecid, sulfinpyrazon (k léčbě dny)
- cyklofosfamid, ifosfamid, trofosfamid (k léčbě rakoviny)
- fenfluramin (k redukci hmotnosti)
- tritochalin (k léčbě alergií)

Následující léky mohou snížit účinek přípravku Tandemact na snížení hladiny cukru v krvi. To může vést k riziku vzniku hyperglykemie (vysoké hladiny krevního cukru):

- estrogeny, progestogeny (ženské pohlavní hormony)
- thiazidová diuretika a saluretika, rovněž nazývané močopudné tablety (k léčbě vysokého krevního tlaku)
- levothyroxin (na stimulaci štítné žlázy)
- glukokortikoidy (k léčbě alergií a zánětu)
- chlorpromazin a další fenotiazinové deriváty (k léčbě vážných duševních poruch)
- adrenalin a sympatomimetika (na zvýšení srdečních stahů, k léčbě astmatu nebo ucpaní nosu, kašle a nachlazení nebo používané v naléhavých život ohrožujících situacích)
- kyselina nikotinová (k léčbě vysoké hladiny cholesterolu)
- dlouhodobé užívání projímadel (k léčbě zácpy)
- fenytoin (k léčbě křečí)
- barbituráty (k léčbě nervozity a poruch spánku)
- azetazolamid (k léčbě zvýšeného nitroočního tlaku, rovněž označovaného jako glaukom)
- diazoxid (k léčbě vysokého krevního tlaku nebo nízké hladiny krevního cukru)
- rifampicin (k léčbě infekcí, tuberkulózy)
- glukagon (k léčbě závažně nízkých hladin krevního cukru)

Následující léky mohou zvýšit nebo snížit účinek přípravku Tandemact na snížení hladiny krevního cukru:

- antagonisté H₂ receptorů (k léčbě žaludečních vředů)
- betablokátory, klonidin, guanetidin a reserpin (k léčbě vysokého krevního tlaku nebo selhání srdce). Tyto léky také mohou zakrývat příznaky hypoglykemie, takže při jejich užívání je třeba postupovat zvláště opatrně.

Tandemact může zesílit nebo zeslabit účinek následujících léků:

- deriváty kumarinu, jako je warfarin (na snížení nebo zastavení srážení krve)

Užíváte-li některé z těchto léků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Bude vám zkontrolována hladina krevního cukru a může být třeba upravit Vaší dávku přípravku Tandemact.

Tandemact s alkoholem

Při užívání přípravku Tandemact se vyvarujte pití alkoholu, protože alkohol může nepředvídatelně zvýšit nebo snížit účinek přípravku Tandemact na snížení hladiny cukru v krvi.

Těhotenství a kojení

Neužívejte Tandemact, jestliže jste těhotná. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem. Lékař Vám doporučí přerušování užívání tohoto léku. Pokud kojíte nebo plánujete kojení, Tandemact neužívejte (viz bod „Neužívejte Tandemact“).

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nízký nebo vysoký obsah krevního cukru v důsledku užívání glimepiridu může zhoršit bdělost a reakční čas, a to zejména na začátku léčby nebo po její změně nebo pokud Tandemact neužíváte pravidelně. To může ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje. Pokud u Vás dojde k poruchám vidění, buďte opatrní.

Tandemact obsahuje monohydrát laktózy

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete Tandemact užívat.

Tandemact obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě jednotce dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Tandemact užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna tableta jednou denně krátce před prvním hlavním jídlem nebo s ním. Lékař Vám řekne, jakou dávku máte užívat nebo v případě potřeby Vám dávkování změní. Tablety se musí polykat celé a zapít vodou.

Pokud máte pocit, že účinek přípravku Tandemact je příliš slabý, informujte o tom svého lékaře.

Pokud dodržujete speciální dietu pro diabetiky, měl(a) byste s ní pokračovat i během užívání přípravku Tandemact.

Pravidelně sledujte svoji váhu, v případě jejího zvýšení to sdělte lékaři.

Lékař Vás v průběhu léčby přípravkem Tandemact bude pravidelně zvat k odběrům krve.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tandemact, než jste měl(a)

Pokud omylem užijete více tablet přípravku nebo přípravek užije dítě nebo někdo jiný, sdělte to okamžitě lékaři nebo lékárníkovi. Hladina Vašeho krevního cukru se může snížit pod normální úroveň. Příznaky mohou zahrnovat studený pot, únavu, bolest hlavy, rychlé bušení srdce, svírání žaludku, podrážděnost, nervozitu, pocit na zvracení, kóma nebo křeče. Hladinu krevního cukru lze zvýšit užitím cukru. Doporučuje se, abyste s sebou nosil(a) několik kostek cukru, sladkosti, sušenky nebo sladký ovocný džus.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Tandemact

Užívejte Tandemact každý den, jak Vám byl předepsán. Zapomenete-li si dávku vzít, pak zapomenutou dávku vynechte a vezměte si následující dávku jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Tandemact

Aby Tandemact správně fungoval, je třeba jej užívat denně. Když Tandemact přestanete užívat, může se Vám zvýšit hladina krevního cukru. Před ukončením této léčby se poraďte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U pacientů se vyskytly zejména následující závažné nežádoucí účinky:

U pacientů užívajících Tandemact byla zaznamenána rakovina močového měchýře, a to s frekvencí méně častou (může postihnout až 1 pacienta ze 100). Znaky a příznaky zahrnují krev v moči, bolest při

močení nebo náhlé nucení na močení. Pokud se u Vás vyskytne některý z těchto příznaků, informujte o tom co nejdříve svého lékaře.

U pacientů užívajících Tandemact byla méně často (může postihnout až 1 pacienta ze 100) hlášena hypoglykemie (nízká hladina krevního cukru). Příznaky mohou zahrnovat studený pot, únavu, bolest hlavy, rychlé bušení srdce, svírání žaludku, podrážděnost, nervozitu nebo pocit na zvracení. Je důležité znát, jaké příznaky lze při hypoglykémii (nízká hladina krevního cukru) očekávat. Nejste-li si jistý(á), jak ji rozpoznat a co při výskytu příznaků dělat, vyžádejte si další informace od svého lékaře nebo lékárníka.

U pacientů užívajících Tandemact byl vzácně (může postihnout až 1 pacienta z 1000) hlášen pokles množství krevních destiček (což zvyšuje riziko krvácení nebo podlitin), červených krvinek (jehož důsledkem je bledá kůže a slabost nebo dušnost) a bílých krvinek (jehož důsledkem je vyšší sklon k infekcím). Pokud se u Vás vyskytne tento nežádoucí účinek, co nejdříve se poraďte se svým lékařem. Tyto problémy se zpravidla zlepší, pokud přestanete Tandemact užívat.

U pacientů užívajících Tandemact v kombinaci s inzulinem může také často (mohou postihnout až 1 pacienta z 10) docházet k lokálním otokům (edémům). Pokud se u Vás vyskytne tento nežádoucí účinek, co nejdříve se poraďte se svým lékařem.

Zlomeniny kostí se vyskytly často (mohou postihnout až 1 z 10 lidí) u žen užívajících Tandemact a byly hlášeny i u mužů (četnost výskytu z dostupných údajů nelze určit) užívajících Tandemact. Pokud pozorujete takové nežádoucí účinky, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

U pacientů užívajících Tandemact bylo hlášeno rozmazané vidění způsobené otokem (nebo tekutinou) v zadní části oka (makulární edém) (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit). Pokud zaznamenáte tento příznak poprvé nebo pokud se zhorší, sdělte to co nejdříve svému lékaři.

U pacientů užívajících Tandemact byly hlášeny alergické reakce s četností výskytu „není známo“ (nelze ji z dostupných údajů určit). Přestaňte užívat tento léčivý přípravek a vyhledejte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne závažná alergická reakce včetně kopřivky, otoku tváře, rtů, jazyka nebo krku, který může způsobit dechové nebo polykací obtíže.

Při užívání pioglitazonu a sulfonylureátů, včetně glimepiridu, se u některých pacientů vyskytly následující nežádoucí účinky:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- přírůstek hmotnosti
- závratě
- plynatost
- infekce dýchacích cest
- znecitlivění

Méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 lidí)

- bolesti hlavy
- zánět vedlejších nosních dutin (sinusitida)
- závratě
- abnormální vidění
- pocení
- únava
- poruchy spánku (nespavost)
- pokles hladiny krevního cukru
- výskyt cukru v moči
- výskyt bílkovin v moči
- zvýšená chuť k jídlu

- zvýšená hladina enzymu laktátdehydrogenáza (LDH)

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1000)

- znatelné změny v krevním obraze

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 10000)

- jaterní onemocnění
- alergické reakce včetně alergického šoku
- pocit na zvracení (nauzea), zvracení a průjem
- bolest žaludku
- tlak v břišní dutině
- pocit plnosti žaludku
- citlivost na světlo
- snížení koncentrace soli (sodíku) v krvi

Není známo (četnost výskytu nelze z dostupných údajů určit)

- zvýšení hladin jaterních enzymů
- svědění kůže
- vystupující a svědivá kožní vyrážka (kopřivka)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Tandemact uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu a na blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Tandemact obsahuje

- Léčivými látkami jsou pioglitazonum a glimepiridum.
Jedna tableta Tandemact 30 mg/2 mg obsahuje pioglitazonum 30 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a glimepiridum 2 mg.
Jedna tableta Tandemact 30 mg/4 mg obsahuje pioglitazonum 30 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a glimepiridum 4 mg.
Jedna tableta Tandemact 45 mg/4 mg obsahuje pioglitazonum 45 mg (ve formě pioglitazoni hydrochloridum) a glimepiridum 4 mg.
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, hyprolóza, monohydrát laktózy (viz bod „2. Tandemact obsahuje monohydrát laktózy“), magnesium-stearát a polysorbát 80.

Jak Tandemact vypadá a co obsahuje toto balení

- Tandemact 30 mg/2 mg jsou to bílé až téměř bílé, kulaté, konvexní tablety s vyraženým označením „4833 G“ na jedné straně a „30/2“ na straně druhé.
- Tandemact 30 mg/4 mg jsou to bílé až téměř bílé, kulaté, konvexní tablety s vyraženým označením „4833 G“ na jedné straně a „30/4“ na straně druhé.
- Tandemact 45 mg/4 mg jsou to bílé až téměř bílé, kulaté, ploché tablety s vyraženým označením „4833 G“ na jedné straně a „45/4“ na straně druhé.

Tablety se dodávají v Al/Al blistrech obsahujících 14, 28, 30, 50, 90 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Německo

Výrobce

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Irsko

Delpharm Novara S.r.l., Via Crosa, 86, 28065 Cerano (NO), Itálie

Takeda GmbH, Production Site Oranienburg, Lehnitzstrasse 70 – 98, 16515 Oranienburg, Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>